

Università degli Studi di Pisa
Corso di Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia e Clinica
dell'Apparato Cardiovascolare e Respiratorio
Direttore: Prof. M. Mariani



Tesi di Dottorato

Terapia di resincronizzazione cardiaca:
correlazione tra i parametri elettrofisiologici
all'impianto e outcome clinico

Candidato

Dott. Gabriele Giannola

Relatore

Chiar.mo Prof. Roberto Pedrinelli

Anno Accademico 2004-2005

INDICE

1. Introduzione	pag. 5
2. Scopo dello studio	pag. 18
3. Materiali e metodi	pag. 19
4. Analisi statistica	pag. 28
5. Risultati	pag. 29
6. Discussione	pag. 38
7. Conclusioni	pag. 48
8. Bibliografia	pag. 50

1. Introduzione

L'insufficienza cardiaca è una condizione in cui i ventricoli (destro e sinistro) non riescono a contrarsi o rilasciarsi in maniera normale e pertanto non riescono a pompare fuori tutto il sangue che ricevono. Ciò determina nel tempo una dilatazione di queste camere e, nelle fasi più avanzate, accumulo di fluidi a monte.

L'incidenza dell'insufficienza cardiaca nel mondo occidentale è notevolmente aumentata nelle ultime decadi, a causa dell'incremento dell'età media della popolazione e del miglioramento delle terapie disponibili per curare gli eventi cardiaci acuti; tali terapie sono in grado di prevenire delle morti precoci con la conseguenza di incrementare il numero dei pazienti con cronicizzazione della cardiopatia, destinati quindi a sviluppare negli anni uno scompenso cardiaco^{1, 2}.

La prevalenza mondiale dello scompenso cardiaco è stata stimata al di sopra di 22.5 milioni di persone, di cui 6.5 milioni in Europa e 4.5 milioni negli Stati Uniti, mentre l'incidenza è stata calcolata intorno a 2 milioni di nuovi pazienti per anno. Lo scompenso cardiaco è la maggior causa di morbidità, mortalità e ospedalizzazione in pazienti con età superiore ai sessanta anni ed è responsabile dell'1-2% della spesa globale sanitaria negli Stati Uniti (circa 20 miliardi di dollari l'anno)³.

Nonostante la terapia farmacologica possa essere efficace nel migliorare i sintomi e la sopravvivenza^{4, 5}, la prognosi a lungo termine dei pazienti con scompenso cardiaco è affetta pesantemente da una progressione della disfunzione cardiaca, in particolare da un peggioramento della funzione ventricolare sinistra, e da un'elevata incidenza di

morte cardiaca improvvisa⁶. Circa il 30% dei pazienti con scompenso cardiaco presenta una compromissione funzionale di grado moderato-severo (classe NYHA III-IV) e una prognosi infausta a breve termine: la mortalità annuale è del 24.8% per i soggetti in classe NYHA III e del 36.7% per quelli in classe NYHA IV. In classe NYHA II la morte è prevalentemente improvvisa (50-80%), legata ad aritmie fatali, in classe NYHA IV è prevalentemente correlata alla progressione della disfunzione ventricolare sinistra (70-95%), in classe NYHA III le percentuali di mortalità dovute ad aritmie e alla progressione della disfunzione cardiaca sostanzialmente si equivalgono⁷. I soggetti in classe NYHA III e IV pertanto potrebbero trarre il massimo giovamento da uno strumento terapeutico in grado di contrastare la disfunzione ventricolare sinistra.

Negli ultimi anni sono state introdotte nuove terapie non farmacologiche allo scopo di trattare i pazienti che con il tempo diventavano refrattari alla terapia farmacologica standard. Tra queste assume un ruolo sempre più importante l'utilizzo di dispositivi impiantabili che determinano un miglioramento dell'attivazione elettro-meccanica del cuore. All'inizio degli anni novanta fu introdotta da alcuni centri la stimolazione cardiaca bicamerale destra con intervallo atrio-ventricolare (AV-delay) corto, allo scopo di trattare pazienti con cardiomiopatia dilatativa e scompenso cardiaco avanzato⁸. I benefici emodinamici, dovuti a un miglioramento del riempimento ventricolare sinistro ottenuto attraverso una sincronizzazione della contrazione atriale e una riduzione dell'insufficienza mitralica, erano controbilanciati però dagli effetti negativi prodotti da un'attivazione asincrona dei ventricoli determinata dalla stimolazione del ventricolo destro. Gli studi effettuati successivamente fallirono

nell'evidenziare dei vantaggi emodinamici di tale modalità di stimolazione nello scompenso cardiaco ^{9, 10}. Anche la stimolazione del tratto di efflusso ventricolare destro, nonostante qualche promettente risultato agli inizi, in definitiva non assicurava dei risultati migliori rispetto alla stimolazione tradizionale dall'apice del ventricolo destro¹¹.

Il primo tentativo di resincronizzazione cardiaca attraverso un pacing ventricolare sinistro fu fatto nel 1983 in quattro pazienti con blocco di branca sinistra, intervallo HV lungo, funzione ventricolare sinistra lievemente ridotta, sottoposti a sostituzione valvolare aortica. I ricercatori impiantarono un elettrodo epicardico in corrispondenza del ventricolo sinistro e uno sull'atrio destro, programmando un AV-delay tale da produrre una fusione tra l'attivazione spontanea del ventricolo destro e quella stimolata del ventricolo sinistro. Mediante tale stimolazione si otteneva un incremento dell'EF del 25% rispetto al basale, misurata con tecnica radioisotopica¹².

Il primo report pubblicato di stimolazione atrio-biventricolare nell'uomo risale al 1994 ¹³, mentre nel 1996 fu pubblicata la prima casistica di resincronizzazione cardiaca biventricolare in soggetti con compromissione della funzione ventricolare sinistra sintomatici per scompenso cardiaco¹⁴. In questo studio l'indice cardiaco incrementava in maniera significativa durante stimolazione biventricolare in confronto alla stimolazione in modalità AAI o ventricolare destra, suggerendo che la stimolazione atrio-biventricolare poteva migliorare significativamente la performance cardiaca nei pazienti con scompenso cardiaco severo. Dati angioscintigrafici dimostravano inoltre una riduzione dei tempi di contrazione del ventricolo destro e sinistro mettendo in evidenza una migliore sincronizzazione inter e intraventricolare.

Successivi studi emodinamici confermavano che la stimolazione atrio-biventricolare o atrio-ventricolo sinistro in soggetti con QRS largo, scompenso cardiaco severo (NYHA III e IV) e severa disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, determinava un miglioramento degli indici di funzionalità cardiaca, come il dp/dt e il polso pressorio aortico^{15, 16} in maniera analoga a quello prodotto da un'infusione ev di dobutamina al dosaggio di 15-20 $\mu g/kg/min$, senza tuttavia incrementare il consumo di ossigeno¹⁷. Ulteriori studi emodinamici in acuto dimostravano che la stimolazione della parete libera del ventricolo sinistro produceva un significativo miglioramento della performance sistolica cardiaca rispetto a quanto veniva raggiunto mediante stimolazione della parete anteriore¹⁸.

La stimolazione biventricolare determina i suoi effetti benefici sia attraverso un'ottimizzazione della contrazione atrio-ventricolare, ottenuta mediante una riduzione delle aree di dissincronia meccanica, sia attraverso la stimolazione delle aree di maggior ritardo del ventricolo sinistro mediante l'elettrodo posizionato in seno coronarico¹⁹. Ansalone et al.²⁰ hanno dimostrato che la discordanza tra il sito di pacing ventricolare sinistro e il sito di massimo ritardo (o dissincronia) meccanico aveva sulla performance cardiaca un effetto neutro o negativo, mentre la concordanza tra i due siti generava il massimo vantaggio emodinamico, migliorando in particolare la sincronizzazione intraventricolare. Recentemente tuttavia sono stati pubblicati i risultati di una serie retrospettiva di 158 pazienti trattati con stimolazione biventricolare, nei quali è stato evidenziato un beneficio clinico e strumentale, indipendentemente dalla posizione dell'elettrodo nel sistema venoso coronarico²¹.

Il fenomeno della dissincronia, o asincronia, è la conseguenza della progressiva degradazione, focale o globale, delle fibre miocardiche, con conseguente incremento delle aree di fibrosi interstiziale e successivo sviluppo di un'eterogenea propagazione dell'attività elettrica intracardiaca, che determina un'asincronia nella contrazione della camere cardiache (o ritardo elettro-meccanico). Quest'ultima può essere di diversi tipi: 1) asincronia atrio-ventricolare, 2) asincronia interventricolare, 3) asincronia intraventricolare, 4) asincronia intramurale. L'asincronia intraventricolare è considerata dalla maggior parte dei ricercatori come il ritardo più importante da correggere mediante la resincronizzazione cardiaca, attraverso una pre-eccitazione della parete libera del ventricolo sinistro²². L'asincronia intraventricolare può essere associata con la presenza di un blocco di branca sinistra, sebbene questo non sia necessario per la diagnosi della prima: mediante analisi TDI è stato infatti dimostrato che in circa la metà dei pazienti con scompenso cardiaco e normale durata del QRS è presente un'asincronia intraventricolare²³. La presenza di un blocco di branca sinistra è invece la norma in caso di una marcata asincronia interventricolare, il cui effetto però probabilmente gioca un ruolo secondario rispetto all'asincronia intraventricolare e atrio-ventricolare nel determinismo della disfunzione ventricolare sinistra¹⁹. Dal punto di vista meccanico numerosi sono gli effetti negativi prodotti dal blocco di branca sinistra. La precoce e anomala contrazione del setto da destra verso sinistra non è seguita dalla contrazione delle altre porzioni del ventricolo sinistro: a causa del ritardo di conduzione queste sono infatti attivate lentamente e in successione, piuttosto che rapidamente e simultaneamente. Il risultato è quello di una considerevole asincronia intraventricolare sinistra; in particolare la lenta

propagazione del fronte di attivazione fa in modo che quando il setto è contratto (basso stress parietale e bassa domanda di ossigeno) la parete libera è elettricamente muta e subisce passivamente l'aumento della pressione generato dalla contrazione settale. Quando finalmente la parete libera si contrae (carico di lavoro e domanda di ossigeno elevati) le porzioni settali si rilasciano e, a loro volta, subiscono passivamente l'aumento di pressione: ne deriva un aumento diffuso dello stress parietale con dissipazione di energia nello spostamento intracavitario di volumi. Tutto ciò si traduce in un ritardo di apertura e chiusura della valvola aortica e mitralica con conseguente prolungamento delle fasi di contrazione e rilasciamento isovolumetriche e riduzione del tempo di riempimento ventricolare sinistro. A causa dell'asincronia intraventricolare inoltre, la chiusura attiva della valvola mitrale risulta incompleta e tardiva (ritardo di attivazione del muscolo papillare postero-laterale), generando insufficienza mitralica o prolungando la durata della stessa (da notare che la maggior parte dell'ispessimento precoce settale in presenza di blocco di branca sinistra avviene prima della chiusura della valvola mitrale). Anche la perdita del sincronismo atrio-ventricolare presenta effetti emodinamici negativi. In primo luogo, viene perso il contributo della sistole atriale, sovrapponendosi questa con la fase di riempimento ventricolare rapido, con conseguente alterazione dell'efficienza ventricolare e riduzione della gittata sistolica. L'accorciamento del tempo di riempimento ventricolare sinistro determina poi un rapido incremento della pressione diastolica che può superare la pressione atriale sinistra e condizionare la comparsa di un rigurgito mitralico in fase telediastolica^{24, 25}.

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) è stata approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2001 e classificata come livello di evidenza IIA dalle linee guida dell'ACC/AHA/NASPE del 2002, relative all'impianto di pacemaker e dispositivi antiaritmici²⁶. Queste linee-guida erano basate essenzialmente su due trial: il MUSTIC²⁷, caratterizzato da un disegno a crossover, e il MIRACLE²⁸, uno studio versus placebo. In questi trial i criteri d'inclusione erano molto simili: 1) scompenso cardiaco severo nonostante una terapia medica ottimale, 2) frazione di eiezione ventricolare sinistra depressa, e 3) complesso QRS ampio (durata >130 ms) con morfologia a blocco di branca sinistra. Entrambi i trial dimostravano che la CRT migliorava significativamente i sintomi, la tolleranza all'esercizio e la qualità di vita. Pertanto lo steering committee delle linee guida ha ritenuto indicato l'impianto di uno stimolatore biventricolare in soggetti con cardiopatia in scompenso cardiaco refrattario, classe NYHA III-IV, intervallo QRS ≥ 130 ms, diametro ventricolare sinistro telediastolico ≥ 55 mm e frazione di eiezione $\leq 35\%$ ²⁶.

Circa il 20-30% dei pazienti non risponde alla CRT (non responders)²⁹, per cui al momento attuale c'è un notevole dibattito attorno a quelli che dovrebbero essere i criteri di selezione ottimale per identificare i pazienti che potenzialmente beneficiano di più dalla resincronizzazione (responders). Possibili fattori capaci di influenzare negativamente la risposta al trattamento sono stati identificati nella classe NYHA IV, specie quando associata ad un'importante dilatazione del ventricolo sinistro o un'instabilità del quadro emodinamico, nella presenza di una grave insufficienza mitralica o di un integrale di flusso aortico ≤ 12 cm²⁴. Uno dei criteri cardine che inizialmente si credeva aiutasse ad identificare i pazienti responders alla CRT era la

durata del QRS. In effetti una durata del QRS maggiore a 140 ms, specialmente con blocco di branca sinistra, è comune nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa ed è associata ad una ridotta performance sistolica, un'inefficienza meccanica e un peggioramento della prognosi^{30,31,32,33}. La perdita unilaterale della normale conduzione all'interno del sistema di His-Purkinje determina una separazione in due regioni del cuore, una precocemente attivata e una tardivamente attivata, con la conseguenza netta di una compromissione della funzione sistolica e di una riduzione dell'efficienza energetica. Nonostante la durata del QRS sia stata considerata in passato un parametro ottimo e di semplice misurazione per valutare l'asincronia, e nonostante le linee guida abbiano posto come criterio di selezione dei pazienti da sottoporre alla CRT un QRS maggiore o uguale a 130 ms, studi più recenti hanno messo in evidenza come in realtà tale indice sia inadeguato soprattutto per la scarsa sensibilità nel valutare la dissincronia e nell'identificare i responders³⁴. In effetti, possono essere fatte delle osservazioni critiche circa il valore reale da dare alla durata del QRS nell'identificare la dissincronia meccanica: 1) mediante una stimolazione ventricolare sinistra in modalità atrio-guidata la durata del QRS è generalmente più lunga del QRS intrinseco, mentre vi è un significativo incremento della contrattilità ventricolare sinistra e della gittata cardiaca; 2) l'accorciamento del QRS durante stimolazione biventricolare rispetto alla durata basale non correla con l'efficacia clinica della CRT. Vi può essere quindi una dissociazione tra quelli che sono i tempi di ritardo di attivazione elettrica e quella che è la dissincronia meccanica^{35,36}, tenendo in considerazione d'altronde che l'ottimizzazione della contrattilità cardiaca è dovuta alla correzione della dissincronia meccanica e non necessariamente di quella elettrica.

Da un punto di vista sperimentale, mentre dati in acuto e a tre mesi dalla CRT³⁷, avevano dimostrato che i pazienti con durata del QRS tra 120 e 150 ms avevano un minor incremento o nessun cambiamento degli indici di performance cardiaca e degli indici clinici in confronto con i pazienti con durata del QRS maggiore a 150 ms, sorprendentemente dopo un anno si osservavano effetti paragonabili tra i due gruppi³⁸. La definizione di un cut-off di anormalità del QRS può essere ritenuta un'assunzione arbitraria, e probabilmente dovremmo riconsiderare metodiche più precise per la sua misurazione, come la vettorcardiografia o il signal averaging ECG. Un'altra variabile importante da considerare è la dilatazione del ventricolo sinistro e l'indicizzazione del QRS sulla base di tale valore. Una spiegazione quindi logica al fatto che non tutti i ventricoli con dissincronia presentano un evidente slargamento del QRS, potrebbe in effetti derivare dalla presenza di un volume non eccessivamente dilatato delle camere cardiache, in particolare la sinistra; questo perché la durata del QRS dipende dalla somma vettoriale dei fenomeni elettrici generati nel tempo dalla massa cardiaca, per cui maggiore è questa, maggiore sarà la durata del QRS in presenza di una asincronia elettrica intra o interventricolare³⁹.

Recentemente, in considerazione della mancanza di un adeguato marker elettrico, grande attenzione è stata rivolta alla quantificazione della dissincronia meccanica. Dopo tentativi iniziali attraverso tecniche complesse di risonanza magnetica⁴⁰, sono stati sviluppati metodi più semplici basati su tecniche ecocardiografiche, valutando la dissincronia interventricolare mediante la differenza tra i tempi di preiezione aortica e polmonare, e la dissincronia intraventricolare valutando, mediante M-mode, il ritardo tra il movimento sistolico della parete laterale e quello del setto. Secondo lo studio di

Pitzalis et al.⁴¹, quest'ultimo indice correlava, a differenza della durata del QRS, con una riduzione in cronico del volume ventricolare sinistro telesistolico. Questi studi avevano il pregio di utilizzare una strumentazione facilmente reperibile in ogni laboratorio ecocardiografico, tuttavia risultavano meno accurati rispetto a quelli sviluppati in seguito, che sfruttavano la delineazione semiautomatica del bordo endocardico e successiva analisi delle curve di movimento delle varie regioni parietali⁴², oppure utilizzavano tecniche di Tissue Doppler Imaging (TDI).

Il TDI permette il misuramento delle velocità di picco sistolico nelle differenti regioni del miocardio in relazione alla attività elettrica (QRS). Basandosi su queste variabili il TDI può fornire informazioni accurate sull'accoppiamento elettromeccanico e valutare la dissincronia inter e intraventricolare, così come apportare informazioni sulla funzione diastolica. Usando il TDI, Rouleau et al. hanno dimostrato un'ottima correlazione tra la dissincronia interventricolare e la durata del QRS⁴³. Sulla base di uno studio di Yu et al.⁴⁴, Bax et al.⁴⁵ hanno misurato l'asincronia intraventricolare calcolando la differenza degli intervalli tra l'onda Q all'ECG e il picco dell'onda S al Doppler tissutale, con il volume campione posizionato sui segmenti basali della parete laterale e del setto, documentando come un ritardo intraventricolare >60 ms sia strettamente correlato al beneficio della resincronizzazione cardiaca. Esperienza analoga ma su più ampia casistica è riportata da Bader et al.⁴⁶ Attualmente sono in corso due studi clinici non randomizzati, PROSPECT (Predictors of response to CRT) e DESIRE (Desynchronization Indication For Resynchronization), iniziati nei primi mesi del 2004, che hanno come obiettivo proprio la valutazione di alcuni parametri ecocardiografici Doppler di

asincronia meccanica ventricolare, da utilizzare come predittori di risposta positiva alla CRT, indipendentemente dalla durata del QRS.

Sulla base di tali studi, le recenti linee-guida hanno modificato i criteri di selezione dei pazienti. Le linee-guida della Società Europea di Cardiologia⁴⁷ indicano l'impianto di un dispositivo per la resincronizzazione ventricolare in pazienti con ridotta frazione di eiezione con dissincronia ventricolare (QRS >130 ms) che rimangono sintomatici (NYHA III-IV) nonostante la terapia medica ottimale. In tali linee guida sono presenti due differenze sostanziali rispetto a quelle del 2002: è scomparso il cut-off del 35% precedentemente indicato, ed è comparso il termine di asincronia ventricolare, non presente in passato, anche se ancora indicato da un parametro elettrico quale la durata del complesso QRS, durata che è stata ridotta a 120 ms. Poco dopo la pubblicazione di tali linee-guida, sono state pubblicate quelle americane (American College of Cardiology e American Heart Association)⁴⁸. Tali indicazioni sono sovrapponibili a quelle europee, indicando l'utilizzo della terapia di resincronizzazione ventricolare per migliorare i sintomi, la capacità lavorativa, la qualità di vita, la frazione di eiezione, la sopravvivenza e per ridurre il numero di ospedalizzazioni, in pazienti per insufficienza cardiaca sintomatica non controllata in terapia medica ottimale che presentano segni di dissincronia cardiaca. In tali linee-guida viene indicato come la durata del QRS non sia il parametro ottimale per la valutazione della dissincronia e che sono presenti numerosi studi di imaging. Sebbene reputati molto promettenti però non esiste una dimostrazione definitiva emersa da trials randomizzati, pertanto viene utilizzato come indice di dissincronia la durata del QRS.

Problematiche ancora aperte riguardano la classe funzionale da sottoporre alla CRT; recentemente sono stati resi noti i dati di una casistica retrospettiva di 144 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV trattati con CRT, che ha dimostrato nei 20 soggetti in classe NYHA II, un significativo miglioramento degli indici di rimodellamento ventricolare sinistro, paragonabile a quello ottenuto nei restanti 124 pazienti in classe NYHA III-IV ⁴⁹. L'applicazione di un pacemaker biventricolare potrebbe verosimilmente essere indicata nei soggetti in classe NYHA II qualora si ritenga necessaria la stimolazione di tipo convenzionale o l'impianto di un defibrillatore automatico bicamerale in presenza di una bassa frazione di eiezione: la comparsa di un blocco di branca sinistra indotto da pacemaker potrebbe di fatto determinare un peggioramento dello stato fisiopatologico, condizionando un'ulteriore rimodellamento ed un'evoluzione rapida e negativa del quadro clinico ²⁴. Del resto questa impressione è confermata dai dati emersi dallo studio DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator), che riporta un incremento del 39% del rischio combinato di mortalità ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco in caso di defibrillatore impiantabile in modalità DDD, con stimolazione ventricolare destra continua, rispetto alla programmazione VVI con stimolazione ventricolare inibita (back-up)⁵⁰. Un'altra problematica riguarda in pazienti con fibrillazione atriale permanente, per i quali, nonostante siano stati spesso esclusi dagli studi randomizzati, è stata dimostrata un'efficacia della CRT quasi sovrapponibile a quella ottenuta in presenza di ritmo sinusale⁵¹. Tale vantaggio aumenterebbe in caso di “ablate and pace” ⁴⁷.

Il concetto di “reverse remodeling” è legato al miglioramento della performance del ventricolo sinistro dopo una terapia, in questo caso di resincronizzazione cardiaca. Per stabilire se un ventricolo presenta o no un “reverse remodeling” sono stati utilizzati essenzialmente i diametri e i volumi, sia in telediastole che in telesistole, e la frazione di eiezione. Come dimostrato da Yu et al.⁵², dopo 1 mese o più di pacing sia il volume telediastolico che telesistolico del ventricolo sinistro si riducono; quando la stimolazione viene transitoriamente interrotta dopo 3 mesi di CRT, non ci sono cambiamenti in acuto di questi valori, sebbene vi sia una riduzione del dp/dt , mentre questi cambiamenti si osservano se il pacing viene mantenuto off per i mesi successivi, determinando quindi un nuovo rimodellamento patologico. Questa riportata è la più chiara evidenza di un rimodellamento ventricolare sinistro inverso dopo CRT. Negli ultimi due anni sono stati effettuati numerosi studi con il TDI allo scopo di evidenziare se effettivamente l'estensione della desincronizzazione meccanica poteva predire un reverse remodeling. In particolare, gli studi di Sogaard et al.⁵³ e di Penicka et al.⁵⁴ hanno evidenziato come l'estensione dell'asincronia intraventricolare e la combinazione tra l'asincronia intra e interventricolare siano i migliori fattori predittivi di recupero funzionale del ventricolo sinistro dopo CRT.

2. Scopo dello studio

Scopo di questo studio è di verificare se i parametri elettrofisiologici registrati in sede d'impianto di stimolatore biventricolare, possono essere predittivi dell'efficacia della resincronizzazione ventricolare, valutata attraverso l'identificazione di un "reverse remodeling" del ventricolo sinistro. Nostro obiettivo secondario è di verificare se la presenza di un "reverse remodeling" è associata con un maggior beneficio clinico, stimato attraverso la valutazione della classe NYHA, del numero di ospedalizzazioni e delle morti post-impianto.

3. Materiali e metodi

La nostra casistica è relativa a una popolazione di 49 pazienti, sottoposti tra il Gennaio 2002 e il Febbraio 2004 ad impianto di un dispositivo di resincronizzazione cardiaca presso il laboratorio di Aritmologia Interventistica del Dipartimento Cardio Toracico di Pisa (Tabella 1).

Tabella 1. Caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche pre-impianto

Età (anni)	67,7 ± 1.1
Sesso (M/F)	40/9
NYHA (classe)	3.3 ± 0.6
Cardiopatìa - CAD	22/49
- Non CAD	27/49
Cardiopatìa durata (mesi)	115.7 ± 98.4
Fibrillazione atriale permanente	19/49
Up-grading	18/49
LVEDV (ml)	191.5 ± 60.93
LVESV (ml)	145.18 ± 54.13
LVEF (%)	25.76 ± 6.76
IM (+)	1.89 ± 0.65
Acinesie (N segmenti)	3.94 ± 5

CAD: cardiopatìa ischemica; Non CAD: cardiomiopatìa dilatativa, cardiopatìa ipertensiva, cardiopatìa su base valvolare, cardiomiopatìa ipertrofica, cardiopatìa congenita; LVEDV: volume telediastolico del ventricolo sinistro; LVESV: volume telesistolico del ventricolo sinistro; LVEF: frazione di eiezione del ventricolo sinistro. IM: insufficienza mitralica.

Tutti i pazienti si presentavano in scompenso cardiaco nonostante una terapia farmacologica ottimale, stabile nel dosaggio da almeno tre mesi; coloro che ricevevano un dispositivo nonostante non avessero tutti criteri emergenti dalle linee guida²⁶, erano stati precedentemente sottoposti a una valutazione ecocardiografica, effettuata presso il nostro reparto, con riscontro di una marcata dissincronia meccanica intra e interventricolare.

La durata della cardiopatia si riferisce all'intervallo di tempo tra la prima diagnosi di cardiopatia e l'impianto dello stimolatore biventricolare; non in tutti i casi coincide con una diagnosi di scompenso cardiaco di classe B.

È stata definita una fibrillazione atriale come permanente se il paziente, al momento del ricovero e della dimissione, presentava un ritmo di fibrillazione atriale.

È stato definito up-grading il cambiamento della modalità di stimolazione con passaggio da una stimolazione ventricolare destra (VVI, VDD, DDD con e senza la funzione di rate-responsive) a una stimolazione biventricolare.

Prima dell'impianto tutti i pazienti erano stati sottoposti a una valutazione clinica e strumentale non invasiva, mediante ecocardiogramma, allo scopo di verificare le indicazioni alla terapia di resincronizzazione cardiaca; a tale scopo è stato utilizzato un ecocardiografo Sonos 5500 (Hewlett-Packard, Andover, MA, USA). Successivamente sono stati sottoposti ad impianto del dispositivo in sala di elettrofisiologia previa acquisizione del consenso informato. È stato utilizzato un apparecchio radioscopico ad intensificazione di brillanza Arcoskop (Siemens GmbH, Forchheim, Germany) e un poligrafo per elettrofisiologia EP-Lab (Bard

electrophysiology division, Lowell, MA, USA) per l'acquisizione e l'analisi dei segnali registrati dagli elettrocateteri ventricolari.

L'impianto è stato eseguito in anestesia locale in regione prepettorale, con la sinistra come sede preferenziale. È stato impiantato un pacemaker in 26 pazienti e un defibrillatore in 23 pazienti. La tecnica d'impianto utilizzata per l'elettrocatetere atriale (quando presente) e ventricolare destro è stata quella consueta con introduzione dalla vena cefalica o succlavia a seconda delle circostanze, e posizionamento in auricola destra e apice del ventricolo destro. Una volta posizionati i cateteri in atrio e ventricolo destro si è provveduto al posizionamento del "delivery system" dell'elettrocatetere per stimolazione ventricolare sinistra, introdotto sempre dalla vena succlavia. Dopo il posizionamento del sistema è stato eseguito l'incannulamento del seno coronarico, mediante catetere da elettrofisiologia (Explorer ST, Boston Scientific EPT, San Jose, CA, USA) o guida angiografica (Radiofocus guide wire M, Terumo Corporation, Tokyo, Japan). È stata quindi eseguita l'iniezione di un mezzo di contrasto iodato, che ha richiesto l'utilizzo in diversi casi di un catetere Swan-Ganz, ottenendo la visualizzazione del seno coronarico e dei suoi rami principali, registrata in tre proiezioni, antero-posteriore, obliqua anteriore sinistra e obliqua anteriore destra. Le venografie eseguite potevano essere visualizzate dal ripetitore radioscopico quale ausilio per il posizionamento del catetere.

I cateteri per la stimolazione del ventricolo sinistro utilizzati sono stati il St. Jude Medical Aescula 1055 K e 1055 T, Quicksite 1056 K e 1056T e il Guidant Easytrak 4517 con tecniche di posizionamento "stylet drive" oppure "over the wire". Il catetere è stato posizionato in uno dei rami affluenti del seno coronarico, quali la vena

“midcardiac”, la vena posteriore, la vena postero-laterale, la vena laterale, la vena antero-laterale o la vena cardiaca magna, ciascuno dei quali tributari di differenti segmenti del ventricolo sinistro. Non in tutti i pazienti è stato possibile posizionare l’elettrocattetero in corrispondenza della parete postero-laterale, sia per l’assenza di vasi venosi tributari del seno coronarico, sia per la scarsa stabilità del catetere oppure per l’elevata soglia di stimolazione o per la comparsa di contrazioni diaframmatiche.

Durante l’impianto, oltre alla soglia di stimolazione, all’impedenza e all’ampiezza del segnale endocavitario, sono stati registrati dei parametri elettrocardiografici ed elettrofisiologici, sia durante ritmo spontaneo che indotto, successivamente misurati off-line. Durante ritmo spontaneo è stato misurato il ciclo RR, l’intervallo PR (se il ritmo era sinusale), la durata del QRS con valutazione della sua morfologia, l’intervallo tra l’inizio del QRS e il segnale endocavitario destro (Q-EGM dx) e tra i due segnali endocavitari destro e sinistro (EGM dx-sx); mediante calcoli si ricavava successivamente l’intervallo tra l’inizio del QRS e l’elettrogramma endocavitario sinistro (Q-EGM sx), indicizzandolo alla durata del QRS (Q-EGM sx indicizzato), e l’intervallo tra l’elettrogramma endocavitario sinistro e la fine del QRS (EGM sx-fine QRS). Tali misurazioni non erano ovviamente possibili nei pazienti sottoposti ad up-grading dell’apparato di elettrostimolazione.

Durante stimolazione ventricolare destra è stata quindi misurata la durata del QRS indotto (QRS dx), l’intervallo tra spike di stimolazione e segnale endocavitario sinistro (S-EGM sx) e il rapporto tra questo intervallo e la durata del QRS indotto (S-EGM sx indicizzato); in maniera inversa è stata eseguita la misurazione durante stimolazione ventricolare sinistra (QRS sx; S-EGM dx; S-EGM dx indicizzato). È

stata inoltre calcolata la media tra S-EGM sx e S-EGM dx (S-EGM media) e la media tra i rapporti di questi intervalli con i loro QRS indotti (S-EGM indicizzati media). Durante stimolazione biventricolare è stata misurata la durata del QRS indotto (QRS biv). E' stato definito: 1) indice destro, il rapporto tra la durata del QRS in stimolazione biventricolare e la durata del QRS in stimolazione ventricolare destra; 2) indice sinistro, il rapporto tra la durata del QRS in stimolazione biventricolare e la durata del QRS in stimolazione ventricolare sinistra; 3) indice media, il rapporto tra la durata del QRS in stimolazione biventricolare e la media della durata dei QRS in stimolazione ventricolare destra e sinistra; 4) indice basale, il rapporto tra la durata del QRS in stimolazione biventricolare e la durata del QRS non stimolato. I parametri elettrocardiografici sono stati misurati al poligrafo ad una velocità di scorrimento di 25-50 mm/s, mentre i parametri elettrofisiologici sono stati misurati ad una velocità di scorrimento di 100 mm/s (tabella 2.1, 2.2).

Nei pazienti sottoposti ad impianto di un defibrillatore impiantabile al termine della procedura è stato eseguito un test di funzionamento del dispositivo, inducendo, previa anestesia con propofol ev, una o due fibrillazioni ventricolari che dovevano essere correttamente riconosciute e interrotte dal dispositivo mediante un DC shock con energia non superiore ai 2/3 della massima disponibile.

Tabella 2.1. Parametri elettrocardiografici ed elettrofisiologici basali

Ciclo RR (ms)	852.4 ± 248.2
PR (ms)	213.1 ± 38
QRS durata (ms)	154.6 ± 34.2
Morfologia	- BBsx 25/49
	- Stim 14/49
	- Altro 10/49
Q-EGM dx (ms)	33.5 ± 18.1
EGM dx-sx (ms)	57.3 ± 37.5
EGM sx-fine QRS (ms)	63 ± 33.6
Q-EGM sx (ms)	90.8 ± 38.9
Q-EGM sx indicizzato (ms)	0.59 ± 0.18

BBsx: blocco di branca sinistra; Stim: QRS indotto (stimolazione ventricolare destra); Altro: Blocco bifascicolare 2, emiblocco anteriore sinistro 5, emiblocco posteriore sinistro 1, morfologia normale 2. Per la spiegazione degli altri acronimi vedi il testo.

Tabella 2.2. Parametri elettrofisiologici in stimolazione (monovertricolare e bivertricolare) e indici

S-EGM sx (ms)	144.46 ± 32.16
S-EGM dx (ms)	143.96 ± 30.9
S-EGM media (ms)	144.04 ± 30.63
S-EGM sx indicizzato (ms)	0.69 ± 0.13
S-EGM dx indicizzato (ms)	0.67 ± 0.11
S-EGM indicizzati media (ms)	0.68 ± 0.11
QRS dx (ms)	204 ± 22.41
QRS sx (ms)	213.75 ± 30.44
QRS biv (ms)	161.49 ± 23.82
Indice destro	0.77 ± 0.08
Indice sinistro	0.76 ± 0.11
Indice media	0.77 ± 0.09
Indice basale	1.08 ± 0.25

Per la spiegazione degli acronimi vedi il testo.

Una volta eseguito l'impianto, il paziente è stato mobilizzato dopo 48 ore e dimesso dopo aver eseguito il controllo del dispositivo con verifica del suo corretto funzionamento, in presenza di condizioni cliniche stabili. Il primo controllo è stato effettuato ad un mese circa di distanza dall'impianto del dispositivo, allo scopo di confermarne la corretta funzionalità, con esecuzione di ECG e di interrogazione telemetrica mediante un programmatore dedicato. Successivamente è stato eseguito un secondo follow-up previsto dal disegno dello studio, che non doveva essere inferiore ai 2 mesi (a meno di eventi clinici o morte del paziente), in corrispondenza del quale veniva verificato nuovamente il corretto funzionamento del dispositivo e, quando possibile, valutata la percentuale di stimolazione biventricolare: al di sotto del 90% di stimolazione biventricolare, oppure in presenza di due ECG in controlli consecutivi del dispositivo documentanti una stimolazione non biventricolare, il paziente veniva escluso dallo studio. Venivano quindi valutati classe NYHA, numero di ricoveri per scompenso cardiaco ed effettuato un esame ecocardiografico al fine di acquisire dati riguardanti l'insufficienza mitralica, il volume telediastolico e telesistolico e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro (tabella 3). I pazienti venivano quindi divisi in due gruppi, responders e non , sulla base del rapporto tra la frazione di eiezione del ventricolo sinistro prima dell'impianto e al follow-up. In particolare s'identificava un responders quando presente un incremento relativo dell'EF $\geq 25\%$; questo cut-off, già utilizzato da Penicka et al.⁵², è superiore di 2 deviazioni standard alla variazione media della EF osservata dopo somministrazione di placebo nei trial randomizzati con in studio i farmaci β -bloccanti^{55, 56, 57}.

Tabella 3. Caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche postoperatorie

NYHA post (classe)	2.2 ± 0.69
Ospedalizzazione (N pazienti)	8/49
Ospedalizzazioni (N/pazienti)	0.18 ± 0.44
Decesso	3/49
LVEDV post (ml)	172.38 ± 56.9
LVESV post (ml)	118.26 ± 52.48
LVEF post (%)	33.27 ± 10.73
IM post (+)	1.57 ± 0.65

LVEDV: volume telediastolico del ventricolo sinistro; LVESV: volume telesistolico del ventricolo sinistro; LVEF: frazione di eiezione del ventricolo sinistro. IM: insufficienza mitralica.

4. Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata mediante software Systat (versione 9; 1998 SPSS Inc). I risultati delle variabili continue sono stati presentati come medie \pm 1 SD (deviazione standard). Sono stati utilizzati per l'analisi univariata, quando appropriati, il test t di Student a due code appaiato e non appaiato, il test di Mann-Whitney, il test esatto di Fisher e il test di Pearson con la correzione di Yates; per l'analisi multivariata è stato utilizzato il test di regressione logistica. Sono state ricavate curve ROC per stimare l'accuratezza predittiva dei parametri elettrofisiologici d'interesse. La significatività statistica è stata definita per una $p < 0.05$.

5. Risultati

Il tempo medio di follow-up è stato di 9 mesi (range 0.2-24). Per quanto riguarda le caratteristiche cliniche pre-impianto, i pazienti sottoposti a CRT erano prevalentemente maschi, di classe NYHA avanzata (>3) e portatori di una cardiopatia di base con una lieve prevalenza delle forme non ischemiche. La durata della cardiopatia pre-impianto era in media intorno ai dieci anni e risultavano adeguatamente rappresentate le categorie dei pazienti in fibrillazione atriale e di quelli sottoposti ad up-grading dell'apparato di elettrostimolazione (Tabella 1). Relativamente alla classe NYHA vi era una differenza statisticamente significativa tra la valutazione pre-impianto e quella post-impianto, con un'ovvia riduzione in media della classe funzionale ($p<0.001$). Dopo aver suddiviso i pazienti in responders e in non responders, questi due gruppi erano sostanzialmente omogenei per le caratteristiche cliniche e demografiche, comprese variabili come l'ospedalizzazione e il decesso post-impianto; c'è da notare però che gli unici tre decessi si sono verificati nei pazienti non responders (Tabella 3 e Tabella 4).

I dati ecocardiografici della popolazione generale evidenziavano una differenza statisticamente significativa tra il volume telediastolico pre e post-impianto ($p=0.001$) e tra il volume telesistolico pre e post-impianto ($p<0.001$) con una riduzione dei valori dopo CRT; la frazione di eiezione del ventricolo sinistro aumentava significativamente dal pre al post-impianto ($p<0.001$). Dopo aver suddiviso la popolazione nei due gruppi previsti, si riscontrava che il volume telesistolico post-

impianto risultava minore ($p<0.05$), mentre la frazione d'eiezione post-impianto risultava maggiore ($p<0.001$), nei responders rispetto ai non responders; gli altri dati invece non raggiungevano la significatività statistica, sebbene vi fosse la tendenza dei responders ad avere volumi telediastolici post-impianto minori rispetto ai non responders (Tabella 4).

Tabella 4. Caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche pre e post-impianto dei due gruppi responders e non responders basalmente e al follow-up.

	Responders (27)		Non Responders (22)	
	Basale	Follow-up	Basale	Follow-up
Età (anni)	67.78 \pm 8.27	NA	67.64 \pm 7.82	NA
Sesso (M/F)	21/27	NA	19/22	NA
NYHA (classe)	3.28 \pm 0.59	2.04 \pm 0.44	3.34 \pm 0.64	2.41 \pm 0.88
Cardiopatía - CAD	12/27	NA	10/22	NA
- Non CAD	15/27		12/22	
Cardiopatía durata (mesi)	115.17 \pm 97.64	NA	116.42 \pm 102.09	NA
Fibrillazione atriale permanente	9/27	9/27	10/22	10/22
Up-grading	9/27	NA	9/22	NA
Ospedalizzazione (N pazienti)	NA	2/27	NA	6/22
Ospedalizzazioni (N)	NA	0.07 \pm 0.28	NA	0.32 \pm 0.57
Decesso	NA	0/27	NA	3/22
LVEDV (ml)	181 \pm 49.32	158.3 \pm 46.26	202 \pm 70.27	191.4 \pm 65.17
LVESV (ml)	138.41 \pm 45.95	101.07 \pm 43.57 †	151.96 \pm 61.57	141.45 \pm 55.54
LVEF (%)	25.11 \pm 6.73	37.96 \pm 10.34 ‡	26.55 \pm 6.86	27.5 \pm 8.25
IM (+)	2.02 \pm 0.55	1.5 \pm 0.62	1.75 \pm 0.74	1.68 \pm 0.69
Acinesie (segmenti)	3.58 \pm 4.97	ND	4.36 \pm 5.1	ND

† $P<0.05$ per responders follow-up vs. non responders follow-up; ‡ $P<0.001$ per responders follow-up vs. non responders follow-up. NA: non applicabile. ND: non disponibile.

I parametri elettrofisiologici erano decisamente più interessanti. I pazienti presentavano in media un intervallo PR compatibile con un BAV di I grado e la morfologia più frequente del complesso QRS era il blocco di branca sinistra. L'indice basale risultava superiore al valore di 1, mostrando quindi un lieve aumento in media dell'intervallo QRS dal basale allo stimolato in modalità biventricolare. Da questo calcolo erano necessariamente esclusi i soggetti sottoposti ad up-grading, dato che l'indice basale in questi pazienti corrispondeva con l'indice destro (Tabella 2.1 e Tabella 2.2). Dividendo i pazienti nei due gruppi, responders e non responders, i primi presentavano una durata del QRS in stimolazione biventricolare significativamente più breve rispetto ai non responders; inoltre l'intervallo tra l'inizio della stimolazione ventricolare sinistra e l'elettrogramma intracavitario destro, indicizzato alla durata della stimolazione ventricolare sinistra (S-EGM dx indicizzato), risultava maggiore nel gruppo dei responders rispetto ai non responders (Tabella 5 e Tabella 6). Il gruppo responders presentava anche valori significativamente più bassi dell'indice destro, media e sinistro, mentre non vi erano differenze relativamente all'indice basale (Tabella 6; Figura 1). Dall'analisi multivariata le uniche due variabili indipendenti erano l'indice destro e la frazione di eiezione post-impianto, con un Odds ratio dell'indice destro nettamente migliore (tabella 7). Mediante le curve ROC è stato valutato che l'indice destro presentava un'area sotto la curva maggiore rispetto agli altri due indici e rispetto a S-EGM dx indicizzato, evidenziando quindi una maggior accuratezza predittiva; il valore dell'indice destro che ha mostrato l'accuratezza predittiva migliore (più alta sensibilità e specificità) è stato 0.78 (Figura 2 e Figura 3).

Tabella 5. Parametri elettrocardiografici ed elettrofisiologici dei due gruppi responders e non

	Responders (27)	Non Responders (22)
Ciclo RR (ms)	869.59 ± 294.23	832.93 ± 191.52
PR (ms)	219.56 ± 36.58	206.67 ± 40.45
QRS durata (ms)	150.11 ± 30.69	159.88 ± 38.36
Morfologia - BBsx	14/27	11/22
- Stim	8/27	6/22
- Altro	5/27	5/22
Q-EGM dx (ms)	30.75 ± 20.14	36.4 ± 15.86
EGM dx-sx (ms)	64.37 ± 39.02	49.73 ± 35.54
EGM sx-fine QRS (ms)	52.5 ± 25.7	74.13 ± 38.09
Q-EGM sx (ms)	95.13 ± 38.02	86.13 ± 40.69
Q-EGM sx indicizzato (ms)	0.64 ± 0.16	0.54 ± 0.20
S-EGM sx (ms)	145.63 ± 27.71	142.95 ± 37.8
S-EGM dx (ms)	149.08 ± 25.97	137.3 ± 35.96
S-EGM media (ms)	147.23 ± 26.45	139.9 ± 35.64
S-EGM sx indicizzato (ms)	0.7 ± 0.11	0.69 ± 0.16
S-EGM dx indicizzato (ms)	0.71 ± 0.09 †	0.63 ± 0.12
S-EGM indicizzati media (ms)	0.71 ± 0.09	0.65 ± 0.13

†P<0.05 per responders vs. non responders.

Tabella 6. Parametri elettrocardiografici dei due gruppi responders e non responders

	Responders (27)	Non Responders (22)
QRS dx (ms)	207.19 ± 20.23	209.5 ± 25.26
QRS sx (ms)	211.7 ± 25.06	216.27 ± 36.45
QRS biv (ms)	152.44 ± 13.3 °	172.59 ± 29.05
Indice destro	0.74 ± 0.06 †	0.82 ± 0.08
Indice sinistro	0.72 ± 0.07 *	0.81 ± 0.14
Indice media	0.73 ± 0.05 ‡	0.81 ± 0.1
Indice basale	1.12 ± 0.29	1.05 ± 0.22

†P<0.001, ‡P=0.001, °P<0.01, *P<0.05 per responders vs. non responders.

Tabella 7. Analisi multivariata		
	Wald Prob.	OR
Indice destro	0.004	>10000
LVEF post	0.01	0.84

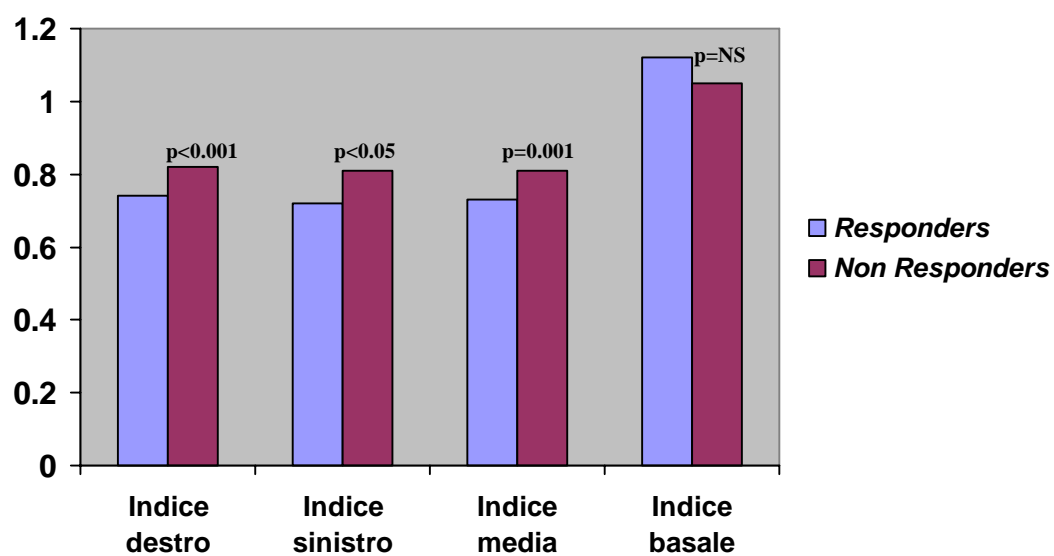


Figura 1. Indici nei due gruppi responders e non responders.

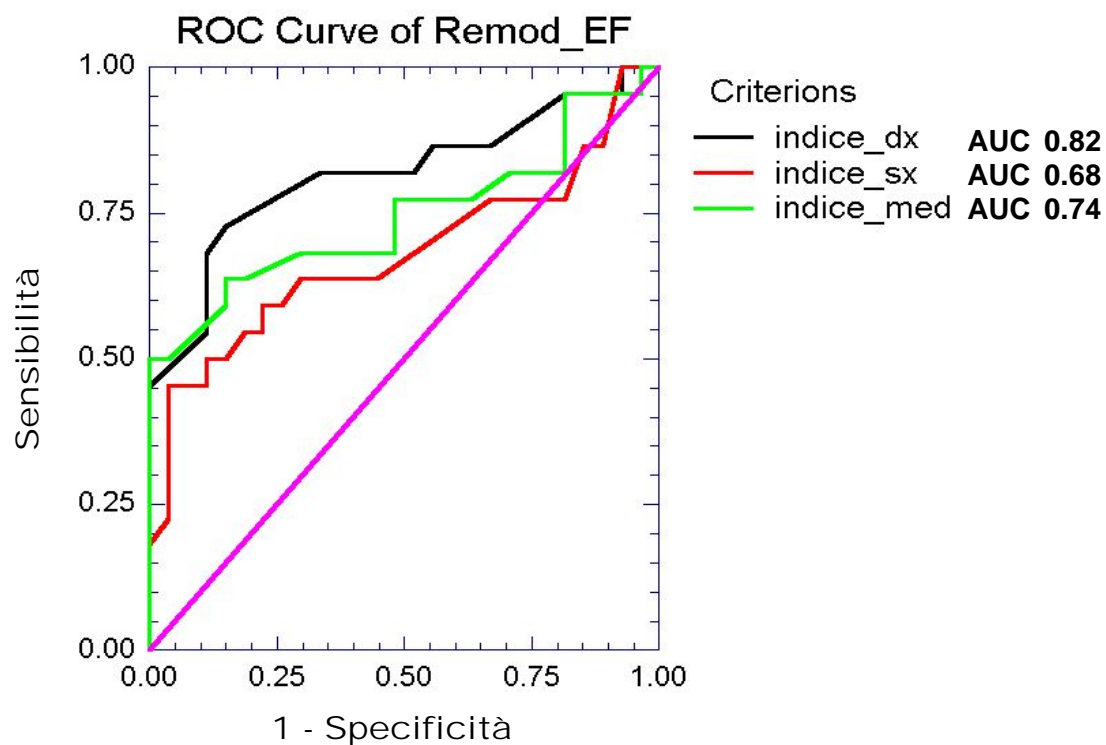


Figura 2. Curve ROC per indice dx, sx e media con area sotto la curva (AUC)

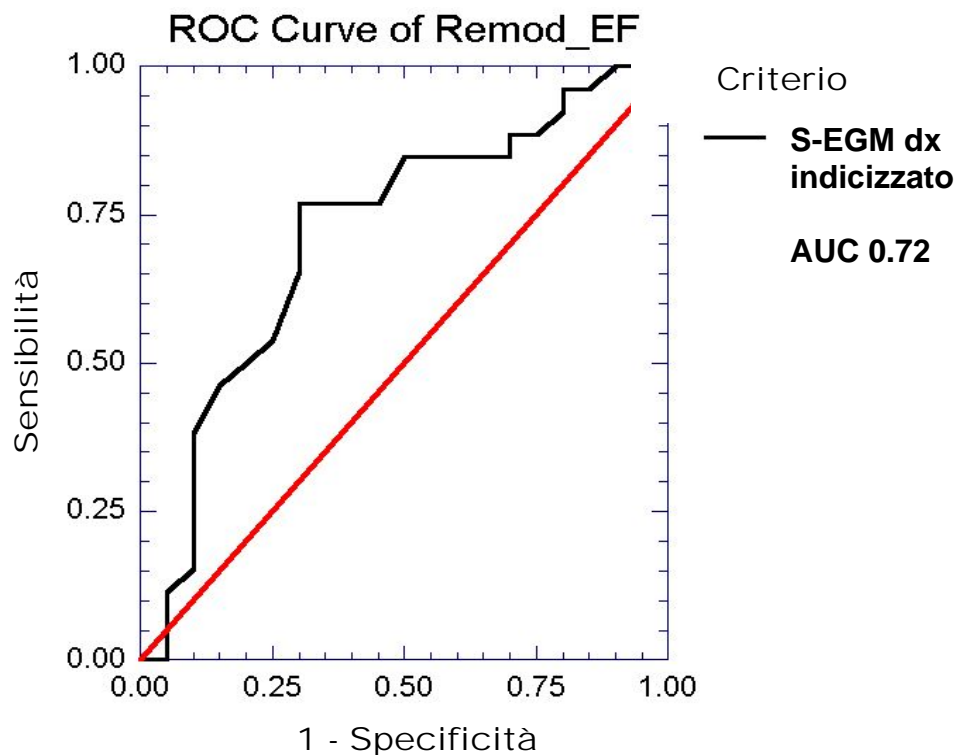


Figura 3. Curva ROC per S-EGM dx indicizzato con relativa area sotto la curva (AUC).

Utilizzando questo cut-off tutti i responders venivano correttamente distinti dai non responders eccetto 11 (22%), con una sensibilità del 73% e una specificità dell'85 %. In particolare non venivano correttamente identificati 3 responders (11%), che presentavano un indice $>$ di 0.78, e 8 non responders (36%) che presentavano un indice \leq a 0.78. Un indice al di sopra di 0.84 aveva un valore predittivo positivo del 100%, così come un indice al di sotto di 0.65 mostrava un valore predittivo negativo del 100%. E' stata trovata una correlazione lineare inversa tra l'indice destro, l'indice sinistro e l'indice media con la variazione della frazione di eiezione post-impianto

(DELTA EF); l'indice destro era quello che presentava il coefficiente di correlazione migliore (Figura 4). Gli stessi tre indici inoltre risultavano inversamente correlati con i valori di altri parametri elettrici, come Q-EGM sx indicizzato e soprattutto S-EGM dx indicizzato (Figura 5 e Figura 6). S-EGM dx indicizzato risultava correlato direttamente sia con la variazione della frazione di eiezione post-impianto, che con i valori di Q-EGM sx indicizzato.

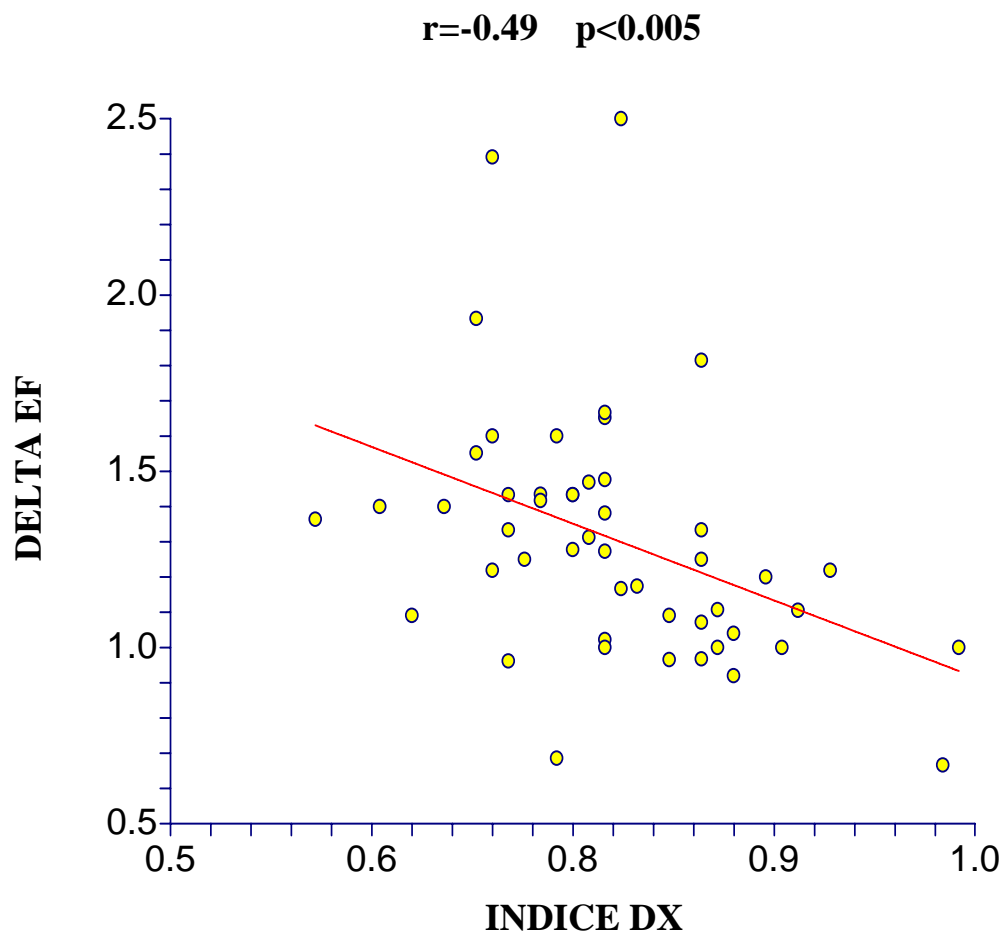


Figura 4. Correlazione tra indice destro (INDICE DX) e LVEF post/LVEF pre (DELTA EF).

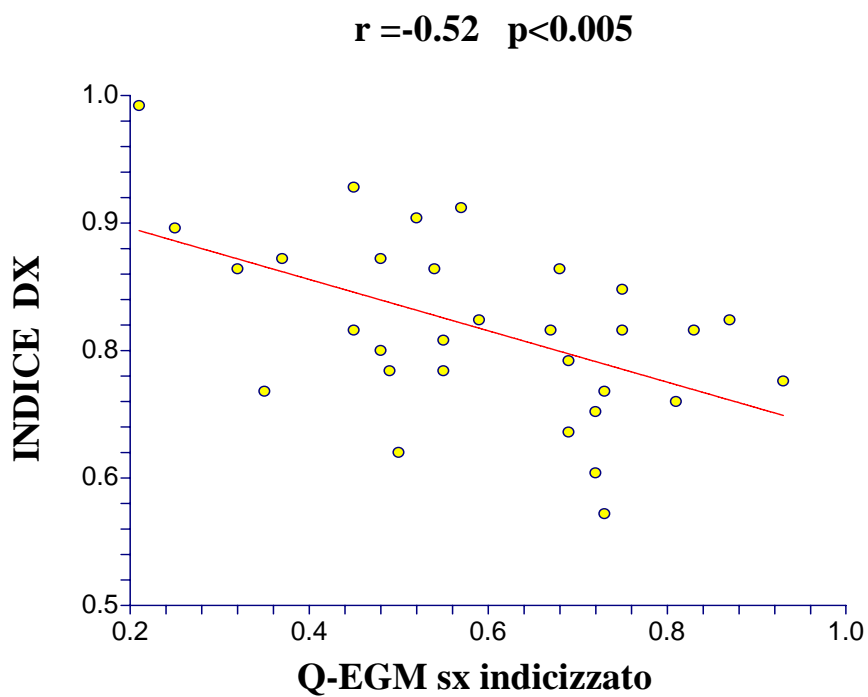


Figura 5. Correlazione tra Q-EGM sx indicizzato e indice destro (INDICE DX).

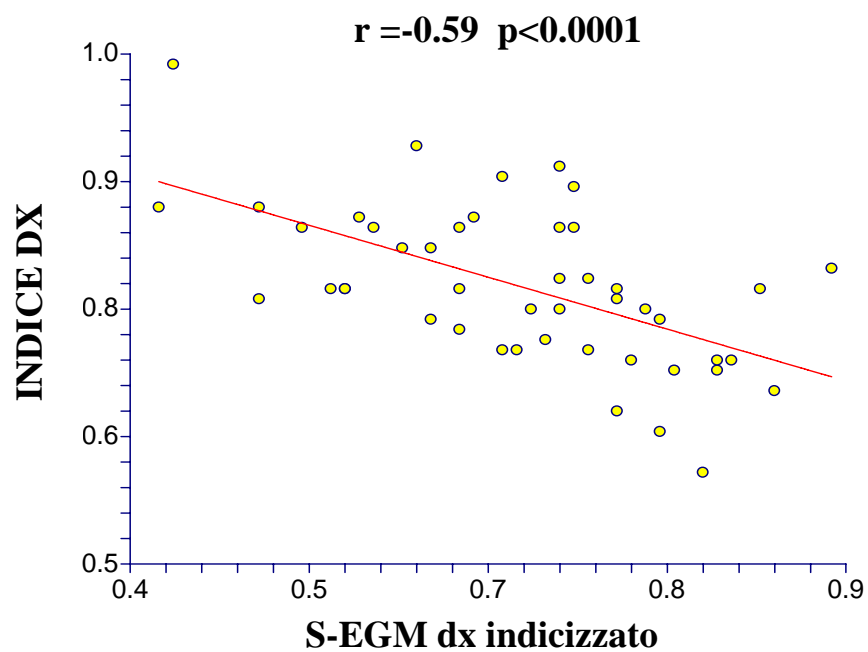


Figura 6. Correlazione tra S-EGM dx indicizzato e indice destro (INDICE DX).

6. Discussione

Il presente studio ha cercato di valutare se alcuni parametri elettrici, facilmente determinabili in sede d'impianto di stimolatore biventricolare, possono avere un ruolo nel predire il miglioramento della funzione ventricolare sinistra dopo resincronizzazione cardiaca. I principali risultati di questo lavoro sono che, in effetti, esistono almeno cinque di queste variabili, significativamente associate con un "reverse remodeling" del ventricolo sinistro post-impianto: QRS biv, S-EGM dx indicizzato, indice destro, indice sinistro e indice media.

Nella pratica corrente, seguendo le linee guida internazionali, la selezione dei pazienti da sottoporre alla CRT è basata sulla durata del QRS, oltre che sulla valutazione dello stato clinico e di alcuni parametri ecocardiografici standard. I nostri dati, così come quelli della letteratura internazionale^{28, 58}, dimostrano che tale variabile non è un buon predittore della risposta alla CRT; in effetti i responders presentavano in media rispetto ai non responders dei valori della durata del QRS modestamente inferiori, anche se non in maniera significativa. Altrettanto interessante è stato verificare che non vi fosse un'associazione tra la risposta positiva alla CRT e il rapporto tra la durata del QRS in stimolazione biventricolare e il QRS non stimolato (indice basale). I pazienti responders presentavano curiosamente un indice basale addirittura maggiore, anche se in maniera non significativa, nei confronti dei non responders; la media in ciascuno dei due gruppi era comunque superiore a 1. Il fatto che la durata del QRS possa aumentare dal basale alla stimolazione biventricolare non stupisce

considerando che, da studi effettuati mediante analisi TDI, è stato dimostrato che la stimolazione biventricolare ritarda le pareti che basalmente sono più precoci ad accorciarsi e anticipa, di poco, solo le regioni che basalmente sono più tardive; l'effetto netto è spesso una riduzione non clamorosa della durata del QRS, se non un leggero aumento⁵⁰. Da notare che il calcolo dell'indice basale non veniva effettuato negli up-grading (37%). Inoltre in 10 pazienti su 31 (32%) in cui era possibile determinare l'indice basale, la durata del QRS era ≤ 130 ms, e in 6 di questi la durata era ≤ 120 ms, ed è intuibile che in questo sottogruppo i valori dell'indice basale possano essere più elevati.

Da un punto di vista della variabili cliniche ed ecocardiografiche pre-operatorie, le popolazioni dei due gruppi erano decisamente omogenee, visto che non vi erano differenze statisticamente significative tra responders e non responders.

I parametri elettrici che sono stati analizzati possono essere suddivisi schematicamente in tre categorie: 1) parametri basali, 2) parametri di stimolazione e 3) indici.

Tra i parametri basali, non sono state trovate delle differenze tra i due gruppi, tuttavia una breve considerazione deve essere fatta su due di queste variabili, ovvero Q-EGM sx e Q-EGM sx indicizzato. La prima misura il tempo che intercorre tra l'inizio della depolarizzazione ventricolare e l'inizio della registrazione bipolare del segnale endocavitario da parte dell'elettrocattetero posizionato in ventricolo sinistro; la seconda non è altro che il rapporto della prima con la durata del QRS basale. Sono parametri che, in condizioni basali, in cui cioè l'impulso elettrico viene condotto ai ventricoli dalle cellule di miocardio specifico del sistema di conduzione, dovrebbero

dare un'indicazione su quali siano le zone attivate più tardivamente dall'impulso elettrico; tanto più il valore è elevato, e soprattutto tanto più è elevato il valore indicizzato alla durata del QRS, tanto più tardivamente sarà attivata in condizioni basali la zona dove è stato posizionato l'elettrocatetere per il ventricolo sinistro. Tale parametro è stato recentemente studiato da Turner et al.⁵⁹; in questo studio, mediante analisi TDI, si dimostrava che tale indice (denominato tempo di attivazione della parete libera del ventricolo sinistro) era correlato in maniera diretta con il grado di asincronia meccanica presente basalmente prima della CRT, e con il miglioramento della sincronia meccanica riscontrato dopo CRT. Nel nostro lavoro non è stato possibile valutare se effettivamente vi fosse una correlazione tra questi due parametri e la dissincronia meccanica, in quanto l'analisi TDI era stata effettuata solo in quei pazienti in cui i requisiti minimi secondo linee guida per l'impianto di uno stimolatore biventricolare non erano raggiunti; abbiamo riscontrato tuttavia una tendenza dei responders ad avere effettivamente valori di Q-EGM sx e Q-EGM sx indicizzato più alti rispetto ai non responders. Nonostante si possa presumere che, incrementando il campione dello studio, possa essere raggiunta la significatività statistica, con i dati in nostro possesso e prendendo spunto dallo studio di Turner et al.⁵⁷, è lecito sostenere che non vi sia necessariamente una differenza tra la dissincronia meccanica dei responders e dei non responders.

Tra i parametri elettrici di stimolazione, il QRS biventricolare è risultato più breve nei responders rispetto ai non responders, e S-EGM dx indicizzato è risultato più lungo nei responders rispetto ai non responders.

L'intervallo tra la stimolazione da parte di un elettrocatetere e la registrazione bipolare del segnale endocavitario da parte dell'altro catetere misura il ritardo elettrico di un catetere da stimolazione rispetto all'altro (S-EGM). Il ritardo elettrico tra due cateteri è una misura temporale, che dipende sia dalla quantità di miocardio, in lunghezza, che l'impulso deve percorrere, sia dalla velocità di conduzione del tessuto miocardico interposto, che è prevalentemente tessuto aspecifico e affetto da fibrosi e necrosi in maniera localizzata o diffusa. Per verificare quindi quanto l'attivazione elettrica della zona dove è presente l'elettrocatetere in registrazione sia veramente tardiva rispetto al catetere in stimolazione, bisogna indicizzare la misura S-EGM alla durata del QRS indotto (S-EGM indicizzato) (Figura 7).

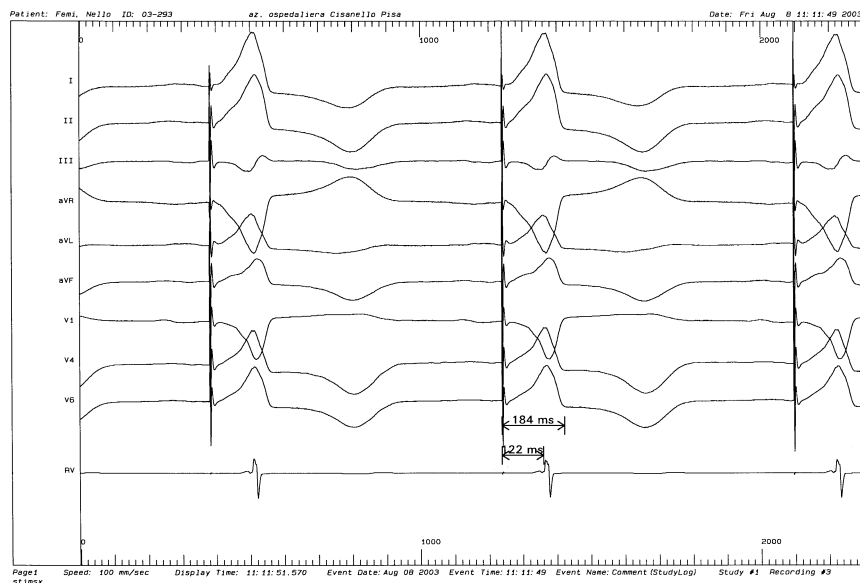


Figura 7. Ritardo elettrico del catetere ventricolare destro (EGM nell'ultima derivazione) rispetto al catetere ventricolare sinistro (non visualizzato perché in stimolazione), indicizzata alla durata del QRS in stimolazione ventricolare sinistra: S-EGM dx indicizzato 0.66.

Il concetto di ritardo elettrico è un concetto di tempo da cui si può ricavare indirettamente la distanza tra due cateteri, che, in sala di elettrostimolazione, è solitamente valutata empiricamente mediante immagini radioscopiche. In genere, infatti, sebbene non vi sia una dimostrazione scientifica, si ritiene che tanto più i due cateteri ventricolari siano separati nelle immagini radioscopiche, tanto migliore possa essere la resincronizzazione cardiaca. In questo studio viene enfatizzata l'importanza del ritardo elettrico di un catetere rispetto all'altro, dimostrando che il valore di S-EGM dx indicizzato sia significativamente più elevato nei pazienti responders rispetto ai non responders (Figura 8).

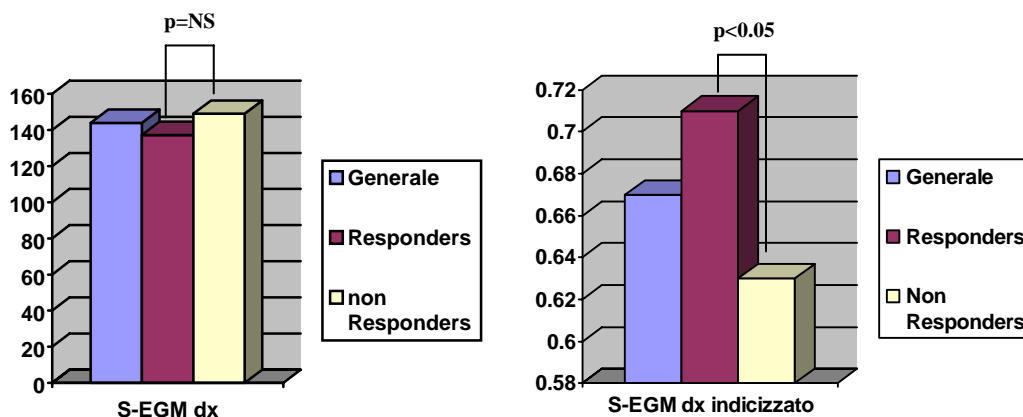


Figura 8. S-EGM dx e S-EGM dx indicizzato nella popolazione generale e nei due gruppi.

Nella terza categoria di parametri elettrici, abbiamo individuato tre variabili -l'indice destro, l'indice sinistro e l'indice media- utili nell'identificazione dei responders alla CRT. In particolare l'indice destro era l'unica variabile, se si eccettua la frazione di eiezione post-impianto, che presentava una significatività statistica anche all'analisi multivariata, e dalle curve ROC era possibile trovare un valore cut-off, 0.78, dotato di una certa accuratezza predittiva nell'identificare i pazienti responders alla CRT. Tali pazienti presentavano valori inferiori dell'indice destro rispetto ai non responders. Questa considerazione poteva essere fatta anche per l'indice sinistro e l'indice media, tuttavia l'accuratezza predittiva di questi parametri, così come di S-EGM dx indicizzato, appariva decisamente inferiore. Per avere una riduzione del QRS dalla stimolazione monoventricolare alla stimolazione biventricolare occorre necessariamente che con il secondo catetere -quello in seno coronarico in caso di calcolo dell'indice destro- si riesca ad anticipare l'attivazione elettrica di zone che in stimolazione monoventricolare-destra nel caso di valutazione dell'indice destro- risultino tardive elettricamente. Se ciò non avviene, avremo che l'indice (destro, sinistro, media) sarà più elevato, fino al valore massimo di 1.

L'effettiva novità di questo lavoro sta quindi nel fatto che, per la prima volta, si è dimostrato che, stimolando zone che risultano tardive elettricamente, si induce un "reverse remodeling". Allo stesso tempo, poiché i nostri dati sulla valutazione TDI sono disponibili solo in una limitata coorte di pazienti, non possiamo affermare che, a questo ritardo elettrico, sia effettivamente associato un ritardo meccanico, ovvero una dissincronia significativa nell'accorciamento di quel segmento ventricolare rispetto agli altri. In ogni modo è stata trovata un'associazione significativa tra l'indice destro,

sinistro e media con parametri elettrici, come Q-EGM sx e Q-EGM sx indicizzato, che in altri studi hanno mostrato una correlazione significativa con la dissincronia meccanica (Figura 5)⁵⁷. Esiste anche una correlazione significativa tra S-EGM dx indicizzato e gli indici destro, sinistro e media, il che appare abbastanza logico visto che queste quattro variabili cercano di analizzare da punti di vista differenti la ritardo elettrico (Figura 6). Non è tuttavia infrequente osservare un catetere in ventricolo destro che registra un buon ritardo elettrico rispetto a quello in seno coronarico (elevato valore di S-EGM dx indicizzato), senza tuttavia indurre una riduzione importante del QRS dalla stimolazione monoventricolare a quella biventricolare (valori degli indici prossimi a 1). La prima variabile - S-EGM dx indicizzato - misura il fenomeno, mentre l'indice destro, sinistro e l'indice media, analizzano se, stimolando in modalità biventricolare, si riesce a ridurre il ritardo elettrico, anticipando elettricamente la stimolazione delle zone più tardive. E' molto probabile, in effetti, che le zone tardive elettricamente siano numerose e non necessariamente contigue, e che il miglior risultato non sia sempre nella stimolazione della zona più tardiva, ma a volte magari in una posizione intermedia tra più zone abbastanza tardive. In questo senso l'indice destro, sinistro e l'indice media non fanno altro che mostrare se il risultato è stato effettivamente raggiunto, indipendentemente dal grado di tardività della zona del ventricolo sinistro dove viene posizionato l'elettrocatetere.

L'implicazione clinica di questo studio appare immediata. Come già accennato nell'introduzione, un metodo per ridurre la percentuale dei cosiddetti non responders consiste nell'identificare con accuratezza mediante analisi con Doppler tissutale le regioni che si accorciano più tardivamente durante la fase sistolica, cercando quindi

di posizionare il catetere per la stimolazione ventricolare sinistra in un ramo del seno coronarico situato in quella regione. Tale metodo è sicuramente utile nell'effettuare uno screening preoperatorio dei cosiddetti responders alla CRT. E' però un evento frequente che la regione del ventricolo sinistro che presenta il maggior ritardo meccanico non possa essere stimolata elettricamente. Esistono pochi studi che documentano come effettivamente la concordanza tra la zona con maggior ritardo meccanico e la zona dove viene posizionato l'elettrocattetere per il ventricolo sinistro, sia associata a un maggior beneficio della resincronizzazione cardiaca²⁰; alcuni dati a proposito evidenziano addirittura che i risultati siano indipendenti dalla sede di posizionamento dell'elettrocattetere in seno coronarico²¹. La sede di posizionamento dell'elettrocattetere per stimolazione ventricolare sinistra dipende dalle caratteristiche anatomiche del seno coronarico e dalle proprietà elettrofisiologiche del tessuto che viene stimolato. Le caratteristiche anatomiche sono determinanti perché il seno coronarico non sempre presenta più di un ramo percorribile dal catetere, così come non è detto che una determinata localizzazione del catetere sia associata con buone soglie di pacing o non determini una stimolazione del nervo frenico. Per l'operatore che esegue l'impianto quindi si pone spesso la necessità di decidere il posizionamento in una sede non canonica e non preventivabile, in assenza di informazioni predittive sul risultato della procedura. L'esecuzione di un esame TDI finalizzato alla ricerca di zone di ritardo meccanico, alternative a quella ottimale già evidenziata nel pre-operatorio, o alla valutazione della resincronizzazione in acuto, presenta difficoltà tecniche, il rischio di perdere la sterilità del campo operatorio e non ultimo l'allungamento dei tempi di impianto. Ne deriva che il poter disporre di parametri

elettrofisiologici ottenibili rapidamente durante la procedura, che consentano di predire la risposta del paziente alla CRT, costituirebbe un significativo aiuto, consentendo di posizionare gli elettrocateri in maniera mirata, selettiva ed efficace. Il miglioramento della frazione d'eiezione pare essere correlato inversamente con i valori dei tre indici e direttamente con i valori di S-EGM dx indicizzato; anche in questo caso l'indice destro presenta i valori con la migliore correlazione con la variazione della EF post-procedura. Tale informazione potrebbe spingere l'operatore a testare diverse posizioni, quando possibile, all'interno del seno coronarico, posizionando quindi l'elettrocater ventricolare sinistro nella zona che presenta un valore di indice destro più basso, allo scopo di determinare un aumento più marcato della frazione di eiezione.

A causa dell'esiguità della popolazione e del tempo medio di follow-up troppo breve, non è stata dimostrata alcuna correlazione tra il rimodellamento inverso del ventricolo sinistro e la riduzione significativa di end-point clinici, come la classe NYHA, l'ospedalizzazione e la morte. In effetti, la classe NYHA si è ridotta dopo CRT in quasi tutti i pazienti, per cui non sono state trovate differenze significative tra i responders e i non responders. Le ospedalizzazioni sono state in media troppo poche in tutti e due gruppi, così come le morti che però, per inciso, si sono verificate solo nel gruppo dei non responders. E' noto che, nei precedenti trial aventi in studio i farmaci beta-bloccanti, vi era un'associazione tra il rimodellamento inverso del ventricolo sinistro e il miglioramento della sopravvivenza. È presumibile che, utilizzando un numero elevato di pazienti e un follow-up adeguato, tale risultato possa essere raggiunto anche nei soggetti sottoposti a terapia di resincronizzazione

cardiaca. In questo senso il riuscire a trovare dei parametri che predicono un significativo miglioramento della funzione ventricolare sinistra porterebbe ad identificare un gruppo di pazienti che beneficia della CRT non solo in termini di qualità della vita, ma anche in termini di sopravvivenza.

7. Conclusioni

Il presente studio ha cercato di valutare se esistono dei parametri elettrici, facilmente determinabili in sede d'impianto di stimolatore biventricolare, predittivi di un miglioramento della funzione ventricolare sinistra dopo resincronizzazione cardiaca. I principali risultati di questo lavoro sono che, in effetti, esistono almeno cinque di queste variabili significativamente associate con un "reverse remodeling" del ventricolo sinistro dopo impianto di stimolatore biventricolare; tuttavia, a causa dell'esiguità della popolazione e del tempo medio di follow-up troppo breve, non è stato dimostrata alcuna correlazione tra il rimodellamento inverso del ventricolo sinistro e la riduzione significativa di end-point clinici, come la classe NYHA, l'ospedalizzazione e la morte.

I parametri elettrici che abbiamo analizzato possono essere divisi schematicamente in tre categorie: 1) parametri basali, 2) parametri di stimolazione e 3) indici.

Tra i parametri elettrici basali e di stimolazione, le variabili che hanno presentato differenze statisticamente significative tra i due gruppi responders e non responders sono state il QRS biventricolare e S-EGM dx indicizzato, il primo più breve e il secondo più lungo nei responders rispetto ai non responders.

Nella terza categoria di parametri elettrici sono state individuate tre variabili (l'indice destro, l'indice sinistro e l'indice media) utili nell'identificazione dei responders alla CRT. In particolare l'indice destro, che mostrava mediamente valori più bassi nel gruppo responders, presentava una significatività statistica anche all'analisi

multivariata, ed era possibile calcolare valori cut-off dotati di una certa accuratezza predittiva nell'identificazione di pazienti responders alla CRT.

L'effettiva novità di questo lavoro sta nel fatto che per la prima volta si è dimostrato che stimolando zone che risultano elettricamente tardive si induce un “reverse remodeling”, mentre fino ad oggi le attenzioni dei ricercatori per valutare un rimodellamento inverso del ventricolo sinistro si sono rivolte verso la valutazione del ritardo meccanico (dissincronia meccanica).

L'implicazione clinica di questo studio è evidente. La sede di posizionamento dell'elettrocatteter per stimolazione ventricolare sinistra dipende dalle caratteristiche anatomiche del seno coronarico e dalle proprietà elettrofisiologiche del tessuto che viene stimolato e per tale motivo non sempre tale sede di stimolazione coincide con quella che, dalla valutazione con Doppler tissutale, è caratterizzata dalla maggior dissincronia meccanica. Ne deriva che il poter disporre di parametri elettrofisiologici ottenibili rapidamente durante la procedura, che consentano di predire la risposta del paziente alla CRT, rappresenterebbe un notevole apporto per l'operatore, consentendo di posizionare gli elettrocatteteri in maniera mirata, selettiva ed efficace, risparmiando risorse e riducendo i tempi tecnici.

Le limitazioni di questo lavoro sono rappresentate dall'esiguo numero dei pazienti della popolazione studiata e dal tipo d'analisi; per tale motivo, per validare i dati in nostro possesso, sono necessari ulteriori studi.

8. Bibliografia

- ¹ National Center of Health Statistics. Graves EJ. Detailed Diagnoses and Procedures. National Hospital Discharge Survey, 1989. Vital and Health Statistics 1991. Series 13, No. 107. U.S. Department of Health and Human Services. DHHS Publication No. (PHS) 91-1768. Washington DC, US Government Printing Office, 1991.
- ² Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure. The Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993; 22 (Suppl A): 6A-13A.
- ³ Cleland JGF. The heart failure epidemic: exactly how big is it? Eur Heart J 2001; 22: 623-6.
- ⁴ Hart SM. Influence of beta blockers on mortality in chronic heart failure. Ann Pharmacother 2000; 34(12): 1440-1451.
- ⁵ Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. Lancet 1999; 354 (9172): 9-12.
- ⁶ MERIT HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XR in chronic heart failure: Metoprolol CR/XR randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT HF). Lancet 1999; 353: 2001-2007.
- ⁷ Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1589-97.

-
- ⁸ Hochleitner M, Hortnagl H, Ng CK, Hortnagl H, Gschitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 198-202.
- ⁹ Auricchio A, Sommaria L, Salo RW, Scafuri A, Chiarello L. Improvement of cardiac function in patients with severe congestive heart failure and coronary artery disease by dual chamber pacing with shortened AV delay. *PACE* 1993; 16: 2034-2043.
- ¹⁰ Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS. Dual chamber pacing with short AV-delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 957-973.
- ¹¹ Giudici MC, Thomburg GA, Buck DL. Comparison of right ventricular outflow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output. *Am J Coll* 1997; 79:209-212.
- ¹² De Teresa E, Chamorro JL, Pulpon A, et al. An even more physiological pacing: changing the sequence of ventricular activation. In *Cardiac Pacing 1983* Ed. Stenbach et al. Proceedings of the VIIth World Symposium of cardiac pacing, Vienna 1983; 95-100.
- ¹³ Cazeau S, Ritter P, Bakdach S et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17 (Part 2): 1974-9.
- ¹⁴ Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1748-57.

-
- ¹⁵ Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997; 96:3273-3277.
- ¹⁶ Auricchio A, Stellbrink C, Block M et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99:2993-3001.
- ¹⁷ Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000; 102:3053-3059.
- ¹⁸ Butter C, Auricchio A, Stellbrink C et al. Effects of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; 104: 3026-29.
- ¹⁹ Mehra MR, Greenberg BH. Cardiac resynchronization therapy: Caveat Medicus. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1145-8.
- ²⁰ Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 489-99.
- ²¹ Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, et al. Is the left ventricular lateral wall the best lead implantation site for cardiac resynchronization therapy? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26 (Part 2): 162-8.
- ²² Auricchio A, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy: current state of the art. *Circulation* 2004; 109: 300-307.

-
- ²³ Yu CM, Lin H, Zhang Q, et al. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003; 89: 54-60.
- ²⁴ Achilli A, Patrono N, Postillo D, Sassara M. La terapia di resincronizzazione cardiaca per il trattamento dello scompenso cardiaco. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5 (6): 445-456.
- ²⁵ Kass DA. Ventricular resynchronization: pathophysiology and identification of responders. *Rev Cardiovasc Med*. 2003; 4(suppl 2):S3-S13.
- ²⁶ Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guidelines update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1703-19.
- ²⁷ Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344:873-80.
- ²⁸ Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure: Multicenter Insync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
- ²⁹ Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 194-201.
- ³⁰ Zaidi M, Robert A, Fesler R, et al. Dispersion of ventricular repolarization in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1997; 18: 1129-1134.

-
- ³¹ Park RC, Little WC, O'Rourke RA. Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in closed-chest dog. *Circ Res* 1985; 57:706-717.
- ³² Baller D, Wolpers HG, Zipfel J, et al. Unfavorable effects of ventricular pacing in myocardial energetics. *Basic Res Cardiol* 1981; 76:115-123.
- ³³ Cianfrocca C, Pelliccia F, Nigri A et al. Resting and ambulatory ECG predictors of mode of death in dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 1992; 25:295-303.
- ³⁴ Achilli A, Sassara M, Ficili S et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:2117-24.
- ³⁵ Leclercq C, Faris O, Tunin R, et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch-block. *Circulation* 2002; 106: 1760-3.
- ³⁶ Yu CM, Lin H, Zhang Q. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003; 89: 54-60.
- ³⁷ Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, et al. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2109-16.

-
- ³⁸ Butter C, Auricchio A, Stellbrink C. et al. Clinical efficacy of one year resynchronization therapy in heart failure patients stratified by QRS duration: results of the PATH-CHF II trial (abstract). *Eur Hear J* 2003; 24:363.
- ³⁹ Auricchio A, Yu CM. Beyond the measurement of QRS complex toward mechanical dissynchrony: cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with a normal QRS duration. *Heart* 2004; 90:479-481.
- ⁴⁰ Nelson GS, Curry CW, Wyman BT et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation* 2000; 101: 2703-2709.
- ⁴¹ Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002.; 40: 1615-1622.
- ⁴² Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP, et al. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2052-8.
- ⁴³ Rouleau F, Merheb M, Geffroy S, et al. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 1500-6.
- ⁴⁴ Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang O, Sanderson JE, Lau CP. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 684-8.

-
- ⁴⁵ Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, et al. Left ventricular dissynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1238-40.
- ⁴⁶ Bader H, Garrigue S, Lafitte S, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 248-56.
- ⁴⁷ K. Swedberg, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2005;XXXXXXXXXX.
- ⁴⁸ American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the diagnosis and management of chronic heart failure in adults. *Circulation* 2005;XXXXXXXXXX.
- ⁴⁹ Resynchronization therapy helps in NYHA class II and RV paced patients. A retrospective study. ACC Scientific Session 2004. www.theheart.org
- ⁵⁰ Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. For the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) trial. *JAMA* 2002; 288: 3115-23.
- ⁵¹ Leclercq C, Walzer S, Linde C, et al. for the MUSTIC Study Group. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1780-7.
- ⁵² Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying

-
- regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105: 438-445.
- ⁵³ Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodelling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:723-730.
- ⁵⁴ Penicka M, Bartunek J, De Brune B, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by Tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004; 109:978-983.
- ⁵⁵ Bristow MR, O'Connell JB, Gilbert EM, et al. Dose-response of chronic β -blockers treatment in heart failure from either idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 89:1632-1642.
- ⁵⁶ Olsen SL, Gilbert EM, Renlund DG, et al. Carvedilol improves left ventricular function and symptoms in chronic heart failure: a double-blind randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1225-1231.
- ⁵⁷ Metra M, Nardi M, Giubbini R, et al. Effects of short and long term carvedilol administration on rest and exercise hemodynamic variables, exercise capacity and clinical conditions in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1678-1687.
- ⁵⁸ Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure; results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 111-118.

-
- ⁵⁹ Turner MS, Bleasdale RA, Vinereanu D et al. Electrical and mechanical components of dyssynchrony in heart failure patient with normal QRS duration and left bundle branch block: impact of left and biventricular pacing. *Circulation* 2004; 109: 2544-2549.